

## การศึกษาย้อนหลังผลการใช้ยาสกัดกัญชาชนิด CBD สูงในการรักษาโรคลมชักรักษายากในเด็ก ประสบการณ์ในประเทศไทย จาก 2 สถาบันของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

อาภาศรี ลุสวัสดิ์ พ.บ.\*, ศิโรรัตน์ สุวรรณโชติ พ.บ.\*\* , ปาณิสรา สุดาจันทร์ พ.บ.\*, สมจิต ศรีอุดมขจร พ.บ.\*\* , ชนิกันต์ ศรัทธาพร พ.บ.\*, ธนิทร์ เวชชาภินันท์ พ.บ.\*\* , กุลเสฏฐ ศักดิ์พิชัยสกุล พ.บ.\*\*

\*กลุ่มงานกุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

\*\*หน่วยประสาทวิทยา กลุ่มงานกุมารเวชศาสตร์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

### Abstract: CBD-enriched Medical Cannabis Product for Pediatric Drug Resistant Epilepsy Treatment in Thailand : Experiences from 2 Centers in Department of Medical Services, Ministry of Public Health

Apasri Lusawat, M.D.\* , Sirorat Suwannachote, M.D. \*\* , Panisra Sudachan, M.D.\* , Somjit Sri-udomkajorn, M.D.\*\* , Chanikhan Sattatporn, M.D.\* , Thanin Wechapinan, M.D.\*\* , Kullasate Sakpichaisakul, M.D.\*\*

\*Pediatric Neurology Department, Neurological Institute of Thailand, Thung phaya Thai, Ratchathewi, Bangkok 10400

\*\*Division of Neurology, Department of Pediatrics, Queen Sirikit National Institute of Child Health, Thung phaya Thai, Ratchathewi, Bangkok 10400

(E-mail: lusawat@hotmail.com)

(Received: December 16, 2020; Revised: June 23, 2021; Accepted: June 25, 2021)

**Background:** Since 2019, Thailand has legalized medical cannabis use in special access scheme. **Objective:** To study the efficacy and safety of CBD-enriched medical cannabis product (MCP) for pediatric drug resistant epilepsy patients (PDREs) in Thailand. **Methods:** Retrospective descriptive study was conducted at Neurological Institute of Thailand and Queen Sirikit National Institute of Child Health in PDREs treated with CBD enriched MCP, CBD: THC  $\geq$  20:1. **Results:** Of 14 PDREs, 7 were male. Median age was 9 years (range 3-27). Median seizure frequency was 300 times per month. Median number of concomitant antiepileptic drugs was 4 (range 2-6). Median CBD and THC dosage was 5.6 and 0.12 mg/kg/day (mkd). Five patients (35%) withdrew MCP, mostly due to seizure aggravation (28%) during the first 3 months. Median treatment duration of the remaining 9 patients was 18 months. The 50% responder rate in convulsive and total seizures was 50% and 43%. The % median monthly seizure reduction in convulsive and total seizures after 12 month-treatment was 57.5% and 67%. Adverse drug events (ADEs) were found in all patients but in 47% of 138 visits. The most common ADEs were somnolence (64%), seizure aggravation (43%), irritable (42%), and decreased appetite (28%). Serious ADEs were seizure aggravations leading to MCP withdrawal (28%), admissions due to seizure and drowsiness (14%), hepatitis (7%). The higher dose CBD starting group tended to have more seizure aggravation and drop out during titration ( $p=0.086$ ) but at 12<sup>th</sup> month the higher dose group had more seizure reduction rate than lower dose group with statistical significance ( $p=0.027$ ) **Conclusion:** CBD-enriched MCP had potential efficacy and could be continuously used more than 12 months in Thai PDREs. ADEs were very common but mostly tolerated. Low dose initiation, slowly titration and closely monitoring for serious ADEs during the first 3 months are suggested.

**Keywords:** CBD enriched, Pediatric drug resistant epilepsy

## บทคัดย่อ

**ภูมิหลัง:** ประเทศไทยได้มีกฎหมายอนุญาตให้ใช้กัญชาทางการแพทย์ ตั้งแต่ปีพ.ศ.2562 และสามารถใช้ในรูปแบบ special assess scheme **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสารสกัดกัญชาในผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากในเด็กในประเทศไทย **วิธีการ:** ศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนาในผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากในเด็ก ที่สถาบันประสาทวิทยาและสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี กรมการแพทย์ ที่ได้รับยาสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูง (CBD:THC  $\geq 20:1$ ) ตั้งแต่มีถุนายน 2562 ถึงธันวาคม 2563 **ผล:** ผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 14 ราย ชาย 7ราย ค่ามัธยฐานอายุที่เข้าร่วมวิจัย 9 ปี (พิสัย 3-27) จำนวนครั้งของอาการชัก 300 ครั้งต่อเดือน ได้รับยากันชักร่วมด้วยจำนวน 4 ชนิด (พิสัย 2-6) ค่ามัธยฐานขนาดสารซีบีดี และสารทีเอชซีทั้งหมด 5.6 และ 0.12 มก/กก/วัน หยุดยั้งทั้งหมด 5 ราย (ร้อยละ35) ส่วนใหญ่เนื่องจากชักมากขึ้นในช่วง 3 เดือนแรก (ร้อยละ28) ค่ามัธยฐานระยะเวลาที่ผู้ป่วยที่เหลือ 9รายได้รับยาต่อเนื่องเท่ากับ 18 เดือน อัตราการตอบสนองชักชนิดconvulsive และชักทุกชนิดอย่างน้อยร้อยละ 50 เท่ากับร้อยละ50 และ 43 ตามลำดับ ร้อยละความถี่ต่อเดือนของชักชนิด convulsive และชักทุกชนิดลดลงหลังการรักษา 12 เดือน เท่ากับร้อยละ57.5 และ 67ตามลำดับ พบผลข้างเคียงในผู้ป่วยทุกรายและร้อยละ 47 ของจำนวนครั้งการติดตามการรักษา ที่พบบ่อยได้แก่ ง่วงนอน ชักมากขึ้น อารมณ์หงุดหงิดและเบื่ออาหาร ร้อยละ 64, 43, 42 และ 28 ตามลำดับ ผลข้างเคียงรุนแรงได้แก่ อาการชักมากขึ้นต้องหยุดยา 4ราย ต้องนอนโรงพยาบาล 2 ราย ภาวะตับอักเสบ 1 รายคิดเป็นร้อยละ28,14 และ7 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เริ่มยาซีบีดีขนาดสูงมีแนวโน้มชักเพิ่มขึ้นจนต้องหยุดยามากกว่า ( $p = 0.086$ ) แต่ผู้ป่วยที่ได้ยาต่อเนื่องมีอัตราการดกชักที่ 12 เดือนมากกว่ากลุ่มที่เริ่มยาขนาดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.027$ ) **สรุป:** ยาสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงมีประสิทธิผลในการรักษาโรคลมชักรักษายากในเด็กไทย และสามารถให้ต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือน พบผลข้างเคียงบ่อยมากส่วนใหญ่ไม่รุนแรง ควรเริ่มยาขนาดต่ำเพิ่มขนาดยาอย่างช้าๆและเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่รุนแรงในช่วง 3 เดือนแรก

**คำสำคัญ:** CBD เต้น ลมชักคือยาในเด็ก

## บทนำ

โรคลมชักรักษายากและไม่ตอบสนองต่อยากันชักหมายถึงผู้ป่วยโรคลมชักยังมีอาการชักทั้งที่ได้รับยากันชักที่เหมาะสมแล้ว 2 ชนิดขึ้นไป<sup>1</sup> พบประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยโรคลมชักซึ่งมักจะใช้ยากันชักหลายชนิดแล้วไม่ได้ผล และมีอาการชักที่รุนแรงและบ่อยทำให้มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว ในปัจจุบันมีการผลิตยากันชักชนิดใหม่ซึ่งมีราคาแพงต้องนำเข้าจากต่างประเทศเพื่อควบคุมอาการชักที่รักษายากเหล่านี้ แต่ก็ยังไม่ได้ผลดีนัก การใช้กัญชาในการรักษาโรคลมชักมีมานานแล้วหลายพันปี ในบางประเทศอนุญาตให้ใช้เป็นยาได้และในหลายประเทศถือเป็นสิ่งผิดกฎหมาย กัญชามีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ภาวะจิตประสาท ถ้ายาสกัดนั้นประกอบด้วยสัดส่วน 9 delta tetrahydro-cannabinol (THC) : Cannabidiol (CBD) ปริมาณ

มาก<sup>2</sup> จากรายงานการศึกษาชนิด randomized controlled trial ของยาสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีบริสุทธิ์ (CBD purified) ในปีพ.ศ. 2560 ในกลุ่มเด็กโรคลมชักรักษายากชนิด Dravet Syndrome และ Lennox Gastaut Syndrome (LGS)<sup>3-5</sup> พบว่ามีประสิทธิผลในการลดอาการชักรุนแรงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและได้รับการยอมรับมากขึ้นในต่างประเทศ นอกจากนี้ได้มีการขยายข้อบ่งชี้เพื่อการศึกษามูลการรักษารโรคลมชักรักษายากชนิดอื่นๆ เพิ่มขึ้น<sup>6</sup>และมี การศึกษาการใช้ยาสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูง CBD-enriched ในการรักษาโรคลมชักรักษายากในเด็กมากขึ้นและพบอัตราการตอบสนองต่อการรักษาใกล้เคียงกับซีบีดีบริสุทธิ์ แต่ผลข้างเคียงน้อยกว่าโดยใช้ขนาดยาน้อยกว่า<sup>7</sup>

ตั้งแต่ปี พ.ศ.2562 ประเทศไทยออกกฎหมายอนุญาตให้ใช้กัญชาทางการแพทย์ได้ โดยไม่ต้องผ่านการวิจัย (unapproved drug approved condition) เรียกว่า special access scheme (SAS)<sup>8,9</sup> โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อ.ย.) ทำหน้าที่กำกับติดตามการใช้ยา องค์การเภสัชกรรมได้รับอนุมัติให้เป็น ผู้ผลิตยาสกัดกัญชาที่ถูกต้องตามกฎหมายและกรมการแพทย์เป็นผู้ให้ข้อมูลด้านวิชาการ โดยร่วมมือกับ สมาคมกุมารประสาทวิทยา (ประเทศไทย) ในการจัดทำแนวทางการใช้สารสกัดกัญชาทางการแพทย์ชนิด CBD-enriched สำหรับโรคลมชักรักษายากในเด็กสำหรับกุมารแพทย์ประสาทวิทยา<sup>10</sup> และเพื่อพัฒนาองค์ความรู้ในประเทศไทย สถาบันประสาทวิทยา และ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ซึ่งเป็นโรงพยาบาลในกรมการแพทย์ที่มีกุมารแพทย์ประสาทวิทยาและรักษาผู้ป่วยเด็กโรคลมชักรักษายากจำนวนมาก จึงได้เริ่มใช้ยาสกัดกัญชาชนิด CBD-enriched หมายถึง สารสกัดกัญชาประกอบด้วยสารชนิด CBD:THC อย่างน้อย 20:1 ที่สนับสนุนโดย อ.ย.และองค์การเภสัชกรรมในการรักษาโรคลมชักรักษายากในเด็กเป็น 2 โรงพยาบาลแรก การศึกษานี้เป็นการรายงานผลของการใช้ CBD-enrichedในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากในเด็ก รายงานแรกในประเทศไทย

## วัตถุประสงค์และวิธีการ

การวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนาในผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากในเด็กที่รักษาโดยกุมารแพทย์ประสาทวิทยา ที่สถาบันประสาทวิทยาและสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี กรมการแพทย์ ในระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2562 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2563 ซึ่งได้รับยาสกัดกัญชาชนิด CBD-enriched ที่ถูกกฎหมายได้รับการสนับสนุนจาก อ.ย. ได้แก่ ยาสมุนไพรชื่อการค้า Love Hemp (LH) และ องค์การเภสัชกรรม ชื่อการค้า CBD GPO รายละเอียดชนิดของยาที่ใช้ในผู้ป่วย14 ราย แสดงในตารางที่ 1 ดำเนินการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนได้แก่ ข้อมูลครั้งแรกก่อนให้ยาและการติดตามทุกครั้งตลอดการรักษาด้วยยาสารสกัดกัญชาคือข้อมูลทั่วไป ข้อมูลด้านโรคลมชัก ลักษณะชัก ความถี่ ความรุนแรง ยากันชัก ยาร่วมโรคร่วม และอื่นๆที่เกี่ยวข้อง ข้อมูลผลการรักษา ความถี่ของการชัก ความรุนแรงของอาการชัก ยากันชักที่ใช้ ขนาดยา CBD, THC ที่ใช้ ผลข้างเคียง คะแนนความรู้สึกของญาติผู้ป่วยต่อการเปลี่ยนแปลงอาการชัก คะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคลมชัก

ตารางที่ 1 รายละเอียดชนิดยาสกัดกัญชาสารสกัดกัญชาสูงที่ได้รับเป็นผู้ป่วยแต่ละรายตั้งแต่เดือน มิถุนายน 2562 ถึง เดือนธันวาคม 2563

case	มี.ย.62	ก.ค.62	ส.ค.62	ก.ย.62	ต.ค.62	พ.ย.62	ธ.ค.62	ม.ค.63	ก.พ.63	มี.ค.63	เม.ย.63	พ.ค.63	มิ.ย.63	ก.ค.63	ส.ค.63	ก.ย.63	ต.ค.63	พ.ย.63	ธ.ค.63	
L1			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
L2			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
L3			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
L4			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
L5			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
D1			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
D2			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
D3			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
D4			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
D5			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
D6			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
D7			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
F1			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
F2			LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH	LH
ผู้สนับสนุน			ชื่อการค้า	ชื่อยี่ห้อ	ส่วนประกอบ	จำนวน (ซีจี)	ช่วงเวลาที่ใช้ยา													
อ.ย.			Love Hemp	LH	CBD 99%	4000	มิถุนายน 2562 – เมษายน 2563													
องค์การเภสัชกรรม			CBD GPO	GPO21	CBD:THC 21:1	2000	พฤศจิกายน 2562 – กันยายน 2563													
				GPO27	CBD:THC 27:1	2000	เมษายน 2563 – กันยายน 2563													
				GPO25	CBD:THC 25:1	2000	สิงหาคม 2563 – ธันวาคม 2563													

ผลการศึกษาหลัก คือ ผลการรักษาที่ 3, 6, 9, 12 เดือน หลังจากได้ยา CBD-enriched เทียบกับก่อนรักษา โดยประเมิน

1. อัตราผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (% responder rate) โดยแบ่งเป็นอาการชักชนิด convulsive หมายถึง ชักชนิด tonic, tonic-clonic, atonic, spasms seizure, drop attacks, complex motor seizure และชักทุกชนิดรวม convulsive และ non-convulsive seizure หมายถึง myoclonic, myoclonic-astatic, absence, focal seizure with awareness, or without awareness (behavior arrest) ที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50, 75 และ 100 (% responder rate) 2. ค่ามัธยฐานความถี่ต่อเดือนที่ลดลงของอาการชักชนิด convulsive และชักทุกชนิด (% median monthly seizure reduction)

ผลการศึกษารอง ได้แก่ 1. อัตราผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (% responder rate) และ ค่ามัธยฐานความถี่ต่อเดือนที่ลดลงของอาการชักชนิด convulsive และ ชักทุกชนิด ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้เริ่มยา CBD-enriched ขนาดสูง ( $\geq 3$  mg/kg/day) และ ขนาดต่ำ (< 3 mg/kg/day) 2. ความรุนแรงและระยะเวลาของอาการชักที่ลดลงแยกตามชนิดของอาการชัก ชนิดและขนาดของยากัน

## ตารางที่ 2 ลักษณะของผู้ป่วยโรคลมชักที่รักษาด้วยยาสกัดกัญชา

รายละเอียด	
จำนวน, ราย	14
กลุ่มโรคลมชัก (epileptic diagnosis), ราย (%)	
• Lennox-Gastaut syndrome (LGS)	5 (31)
• Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)	2 (12)
• Others*/Unknown	7 (46)
อายุปัจจุบัน, ปี: มัธยฐาน (พิสัย)	9 (2.9-27)
ชนิดอาการชัก, ชนิด /ราย : มัธยฐาน (พิสัย)	2 (1-4)
ระยะเวลาที่รักษาโรคลมชักก่อนได้ยาสารสกัดกัญชา, ปี : มัธยฐาน (พิสัย)	4.4 (0-26)
น้ำหนักตัวเริ่มต้น, กิโลกรัม : มัธยฐาน (พิสัย)	28.2 (11.5-60.2)
ชนิดของยากันชักที่เคยได้รับ, ชนิด : มัธยฐาน (พิสัย)	4.5 ( 0-10)
ชนิดของยากันชักที่ได้รับปัจจุบัน, ชนิด : มัธยฐาน (พิสัย)	3.5 (2-6)
ความถี่อาการชักทุกชนิด, ครั้งต่อเดือน : มัธยฐาน (พิสัย)	300 (4 – SE)

\*Others = SCN8mutation, Focal cortical dysplasia, post-encephalitis, tuberous sclerosis  
SE= status epilepticus

## ผล

ผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากในเด็กจากสถาบันประสาทวิทยา และสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาตินิมิตราจินี จำนวน 14 ราย ที่ได้รับยาสารสกัดกัญชา ตั้งแต่ มิถุนายน พ.ศ.2562 จนถึง ธันวาคม พ.ศ. 2563 ผู้ปกครองทุกรายให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรการใช้ยาสกัดกัญชาแบบ special access scheme ของอ.ย. และยินยอมให้ใช้ข้อมูลในการวิจัย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ตารางที่2) ทั้งหมด 14 ราย เพศชาย 7 ราย (ร้อยละ 50) อายุที่เริ่มชักมัธยฐาน 9 เดือน (พิสัย 1 เดือนถึง 8 ปี) รักษาตามานมัธยฐาน 4.4 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคลมชักชนิด Lennox-Gastaut syndrome (LGS), Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) และอื่นๆ จำนวน 5, 2 และ 7 ราย ตามลำดับ โรคร่วมที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ พัฒนาการช้าร้อยละ 78 จำนวนชนิดของอาการชักมัธยฐาน 2 ชนิดต่อราย ลักษณะอาการชักชนิด toni-clonic, myoclonus, tonic,

ชักที่เปลี่ยนแปลงขณะใช้ยา ร่วมกับยาสารสกัดกัญชาในผู้ป่วยที่ได้รับยา CBD-enriched ต่อเนื่องถึง 12 เดือน 3. คะแนนความรู้สึกของญาติต่อการเปลี่ยนแปลงของอาการชัก (caregiver global impression of change in seizure โดยมีคะแนนตั้งแต่ 1-7 (คะแนน 1 = แย่มาก, 2 = แย่บ้าง, 3 = แย่เล็กน้อย, 4 = ไม่เปลี่ยนแปลง, 5 = ดีขึ้นเล็กน้อย, 6 = ดีขึ้นบ้าง, 7=ดีขึ้นมาก) ในผู้ป่วยที่มีคะแนนประเมินในเดือนที่ 3, 6, 9, 12 จำนวน 6 ราย 4. คะแนนคุณภาพชีวิตเทียบก่อนและหลังรักษาที่ 6 เดือน และ 12 เดือน โดยใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิตด้านโรคลมชักของเด็ก CHEQOL25 (Health Related Quality of Life Measure for Children with Epilepsy) จำนวน 5 ราย<sup>11</sup> 5. ผลข้างเคียงประเมินในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาสารสกัดกัญชาและช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของยาสารสกัดกัญชา

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป โดยแสดงค่าเป็น ร้อยละ ค่ามัธยฐาน และพิสัย เปรียบเทียบกลุ่มที่เริ่มยาสารสกัดกัญชาขนาดสูงกับขนาดต่ำ ใช้ Mann-Whitney U test ในข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องและ Fisher Exact Test ในข้อมูลตัวแปรกลุ่ม โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า p-value < 0.05

absence, drop attack, atonic และ spasm ร้อยละ 62, 42, 35, 35, 21, 21 และ 7 ตามลำดับ จำนวนครั้งของการชักต่อเดือนก่อนรับยาสารสกัดกัญชาค่ามัธยฐาน 300 ครั้งต่อเดือน จำนวนชนิดยากันชักที่ใช้แล้วไม่สามารถคุมชักได้มัธยฐาน 4 ชนิดต่อราย จำนวนชนิดยากันชักที่ใช้ร่วมกับยาสกัดกัญชามัธยฐาน 3.5 ชนิด โดยยากันชักที่ใช้ร่วมกับยาสารสกัดกัญชาได้แก่ valproate, phenobarbital, levetiracetam, clobazam, lamotrigine, และ clonazepam ร้อยละ 50, 43, 43, 43, 36 และ 36 (แสดงเฉพาะมีจำนวนผู้ป่วยใช้มากกว่าร้อยละ 30) การรักษาวิธีอื่นที่ผ่านมา ได้แก่ การผ่าตัดโรคลมชัก 3 ราย และอาหารคีโตน 3 ราย ขนาดเริ่มต้นของสารซีบีดี ค่ามัธยฐาน 3.93 mg/kg/day ค่าเฉลี่ยขนาดสารซีบีดีและขนาดสารทีเอชซี ในการศึกษาทั้งหมด ค่ามัธยฐาน 5.6 และ 0.12 mg/kg/day ตามลำดับ

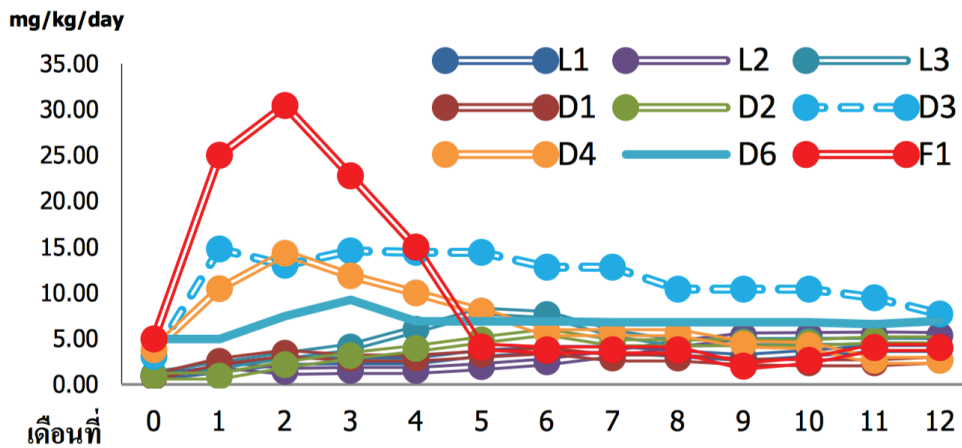
ตารางที่ 3 รายละเอียดผู้ป่วยโรคลมชักที่รักษาภายในเด็ก ข้อมูลยาที่ได้รับและการตอบสนองต่อยากชักกัญชา จำนวน 14 ราย

รายที่	วินิจฉัย	อายุ ปี	อายุ เริ่มชัก ปี	น้ำหนักตัว กก	ชักชนิด	AED ที่เคยได้รับ ชนิด	การรักษา ชักวิธีอื่น	AED ที่ใช้ร่วมกับ ยากชักกัญชา	จำนวน total sz ก่อนให้ ยา ชักชนิด ครึ่ง/เดือน	ขนาดยา ซิปตี mkd	ค่าเฉลี่ย ขนาดยา ซิปตี mkd	ค่าเฉลี่ย ขนาดTHC mkd	อาการชัก เพิ่มขึ้นหลัง จากได้ยา (เดือน)	หยุดยา ณ เดือนที่	สาเหตุที่ หยุดยา	*** Total Sz SR 12 mo of CBD	Convulsive SR of CBD	ผลข้าง เคียง รุนแรง **	ระยะเวลา ที่ได้ยา สารสกัด กัญชา (เดือน)
L1	LGS	27.0	1.0	60.2	2	4		VPA,CLB,LTG	345	2.99	0.83	0.05				65%	65%		19.07
L2	LGS	6.9	4.9	30.0	3	1		VPA, TPM, LEV, LTG, CLB	796	3.17	1.00	0.15				39.00%	24%	มี	13.90
L3	LGS	14.0	0.8	46.1	4	7	Sx*	PB,LEV,LTG, CLB	226	4.70	1.08	0.08	2			41.20%	53%		18.13
L4	LGS	10.0	0.2	24.0	3	6	KD	PB, VPA, CLB	102	4.17	4.17	0.40	1	1	ชักมากขึ้น	-		มี	0.97
L5	LGS	2.9	0.1	11.5	3	3	KD	PB, LEV, LTG, PGB, RUII	1,110	6.43	4.17	0.24	1	2	ชักมากขึ้น เอนไซม์ ตับสูงขึ้น	-	มี	1.33	
D1	DRE	21.0	3.0	60.0	3	3	Sx*	PB, VPA, LEV, CLB, NTZ, PER	16	2.70	0.83	0.03				62.5%	50%		14.70
D2	FCD	9.2	0.8	32.0	1	0		VPA, LEV, VGB, LCS	4	3.82	0.94	0.08				25.0%	25%		17.90
D3	DRE	9.0	3.0	26.4	1	5	Sx*	PB, CBZ, CLB, PER	500	11.40	3.08	0.26				96%	96%		19.60
D4	DRE	7.0	0.7	32.0	1	4		VPA,CBZ, PER	300	6.86	3.75	0.18	3			100%	100%		18.63
D5	SCN8A	5.0	0.3	16.5	3	5	KD	LEV, VGB, PHT	1,100	9.59	4.12	0.00	3	3	ชักมากขึ้น				2.30
D6	DRE	8.0	5.2	20.0	2	7		PB, CLB, ZNS	9	6.79	5.00	0.25				66.7%	66.7%		18.10
D7	TSC	11.0	0.4	22.2	1	9		LTG, CLB	15	4.50	4.50	0.21	1	1	ชักมากขึ้น	-	มี	0.97	
F1	FIRES	9.0	8.4	60.0	2	10		CLZ,VGB	SE	9.72	5.00	0.07				100%	100%	มี	20.63
F2	FIRES	4.7	4.7	13.0	2	2		VPA,CLB,CLZ, VGB	SE	10.26	6.15	0.00		2	ชักไม่ดีขึ้น				1.40

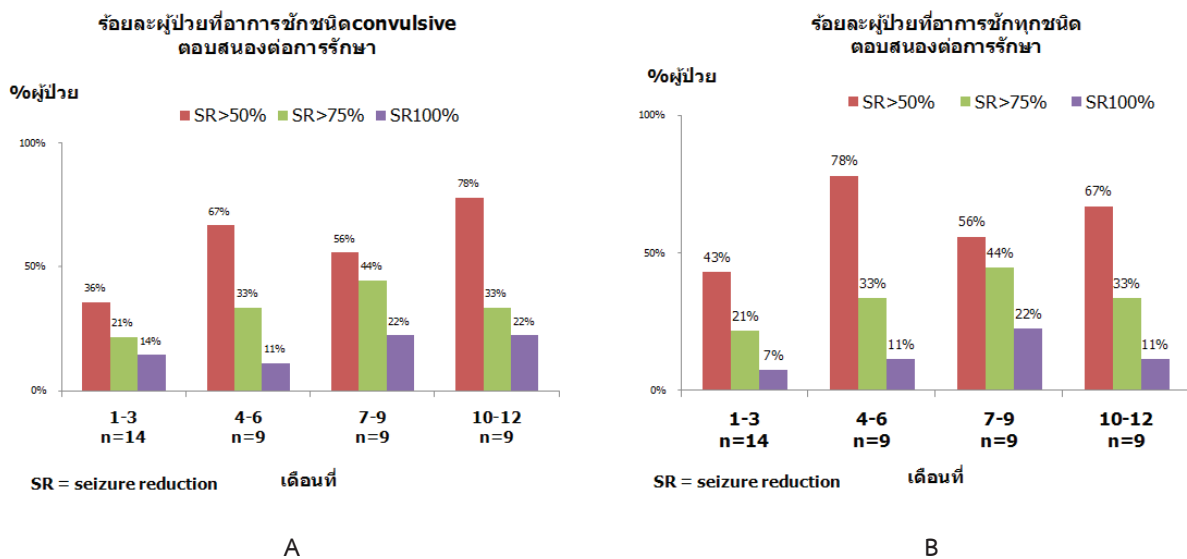
คำย่อ DRE= drug resistant epilepsy, FCD= focal cortical dysplasia, SCN8A= sodium channel 8A mutation, TSC= Tuberous sclerosis complex, AED = antiepileptic drug, VPA= valproate, PB= Phenobarbital, PHT= phenytoin, CBZ= carbamazepine, CLB= clobazam, CLZ= clonazepam, LEV= levetiracetam, VGB= vigabatrin, ZNS= zonisamide, PER= perampanel, LCS= lacosamide, PGB= pigabalin, RUII= rufinamide, SE= status epilepticus, MKD = mg/kg/day, SR = seizure reduction , KD = ketogenic diet \*Sx=Surgery : resection under subdural grid, anterior temporal lobectomy, corpus callosotomy \*\*\* Total Sz = convulsive & non-convulsive seizure = ซึม เชน ต้องการนอนโรงพยาบาล ชักมากขึ้น / เอนไซม์ตับสูงขึ้นจนต้องหยุดยา \*\*\* Total Sz = convulsive & non-convulsive seizure

รายละเอียดผู้ป่วย 14 ราย (ตารางที่ 3) 5 รายหยุดยาช่วง 3 เดือนแรก มีพื้นฐาน 1.5 เดือน (F2,D5,D7,L4,L5) สาเหตุของการหยุดยา ชักรุนแรงมากขึ้น 3 ราย อาการชักไม่ดีขึ้น 1 ราย มีภาวะเอนไซม์ตับสูงขึ้นร่วมกับอาการชักมากขึ้น 1 ราย เหลือ 9 รายได้ยาสารสกัดกัญชาต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือน (ระยะเวลาที่ได้รับยา 18 เดือน

พิสัย 14-20.6 เดือน) ในการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับยาถึง 12 เดือนเท่านั้น เนื่องจากยาที่ผลิตมาไม่เพียงพอทำให้แพทย์ต้องลดยาสารสกัดกัญชาลงในผู้ป่วยบางรายและปรับยากันชักอื่นๆ แทนเพื่อให้คุมชักได้ในช่วงหลังจาก 12 เดือน ขนาดยาที่ให้ตลอดการรักษา 12 เดือนของผู้ป่วย 9 รายแสดงใน ภาพที่ 1



ภาพที่ 1 ขนาดของซีบีดี (mkg) ผู้ป่วยแต่ละราย เดือนที่ 0-12



ภาพที่ 2 A และ B แสดงถึง ร้อยละผู้ป่วยที่มีอาการชักชนิด convulsive และทุกชนิด ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50, 75, 100 ตามลำดับเปรียบเทียบทุก 3 เดือน ในเดือน 1-3 จะมีผู้ป่วยทั้งหมด 14 ราย หยุดยาไปทั้งหมด 5 ราย เดือนที่ 4-12 จึงเหลือผู้ป่วย 9 รายได้รับยาต่อเนื่องถึง 12 เดือน

ร้อยละผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสารสกัดกัญชา (% responder rate) พบว่าอัตราการตอบสนองของผู้ป่วยช่วง 3 เดือนแรกน้อยกว่า 6, 9, 12 เดือน (ภาพที่ 2 A และ B) เนื่องจากผู้ป่วยในช่วง 3 เดือนแรกคิดจากจำนวน 14 รายโดย 5 รายหยุดยาในช่วง 3 เดือนแรก แต่หลังจากเดือนที่ 4-12 เดือน

ไม่มีผู้ป่วยหยุดยา อัตราการตอบสนองของผู้ป่วยในการลดชักชนิด convulsive และชักทุกชนิดอย่างน้อยร้อยละ 50 เท่ากับ 7 ใน 14 ราย และ 6 ใน 14 ราย (ร้อยละ 50 และ 43 ตามลำดับ) และอัตราการหยุดชักร้อยละ 18 และ 11 ตามลำดับ



**ตารางที่ 4** ประสิทธิภาพการรักษา ความถี่ ความรุนแรงและระยะเวลา ของอาการชัก คะแนนความรู้สึกของญาติต่ออาการชัก คะแนนคุณภาพชีวิต

รายละเอียด	เริ่มยา	เดือนที่ 1-3	เดือนที่ 4-6	เดือนที่ 7-9	เดือนที่10-12
*จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ประเมิน ราย	9	9	9	9	9
ความถี่ของอาการชักชนิด convulsive ครั้งต่อเดือน มัธยฐาน (พิสัย)	166 (3 – SE)	6 (0-423)	7 (0-396)	4 (0-450)	6 (0-424)
• ร้อยละความถี่ต่อเดือนที่ลดลง ชักชนิด convulsive		50%	50%	72%	65%
ความถี่ของอาการชักทุกชนิด ครั้งต่อเดือน มัธยฐาน (พิสัย)	226 (4-SE)	10 (0-552)	8 (0-421)	4 (0-482)	7 (0-486)
• ร้อยละความถี่ต่อเดือนที่ลดลง ชักทุกชนิด		63%	67%	72%	65%
ความรุนแรง และ/หรือ ระยะเวลาของอาการชักแต่ละชนิดที่ ขึ้น (%)					
• tonic	4 ราย	50%	75%	25%	50%
• myoclonus	4 ราย	75%	75%	50%	25%
• tonic-clonic	5 ราย	60%	60%	40%	40%
• absence	2 ราย	50%	100%	50%	50%
• drop attack	2 ราย	100%	100%	100%	50%
• atonic	3 ราย	0%	0%	33.3%	0%
• spasms	1 ราย	100%	100%	100%	0%
*จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ประเมิน คะแนนความรู้สึกญาติต่ออาการ ชักของผู้ป่วย ราย	6	6	6	6	6
• คะแนน 5-7 (=ดีขึ้น)		6	6	6	5
• คะแนน 4 (=ไม่เปลี่ยนแปลง)		0	0	0	1
• คะแนน 1-3 (=แย่ลง)		0	0	0	0
**จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ประเมิน คะแนนคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโรค ลมชัก ราย	5	-	5	-	5
• คะแนนดีขึ้น ราย (%)			4 (80)		4 (80)
• คะแนนเท่าเดิม ราย (%)			0		1 (20)
• คะแนนลดลง ราย (%)			1 (20)		0

+จำนวนผู้ป่วยที่ประเมินความถี่ ความรุนแรงและระยะเวลาอาการชักที่ดีขึ้น = ผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องถึง 12 เดือน SE = status epilepticus ชักต่อเนื่องตลอดเวลา

\*จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินคะแนนความรู้สึกของญาติต่อการเปลี่ยนแปลงอาการชัก = ผู้ป่วยที่มีผลการประเมินครบ 3, 6, 9, และ 12 เดือน

\*\*จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินคะแนนคุณภาพชีวิต = ผู้ป่วยที่มีผลการประเมินคุณภาพชีวิตเปรียบเทียบก่อนและหลังรักษา ครบ 6 และ 12 เดือน

ความถี่ต่อเดือนของชักหลังรักษา ความรุนแรง และ/หรือ ระยะเวลาของอาการชัก คะแนนความรู้สึกญาติต่อการเปลี่ยนแปลงอาการชักของผู้ป่วย คะแนนการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคลมชัก (ตารางที่ 4) อัตราการลดลงของความถี่ต่อเดือนของชักชนิด convulsive และชักทุกชนิดหลังการรักษา 12 เดือนเทียบกับก่อนรักษามีค่ามัธยฐานเท่ากับร้อยละ 57.5 และ 67 ตามลำดับ ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีความรุนแรงและ/หรือระยะเวลาของอาการชักดีขึ้น แบ่งตามชนิดของอาการชัก คือ drop attack, spasms, absence และ myoclonus ร้อยละ 88, 75, 63 และ 56 ตามลำดับ ผู้ป่วย 6 รายที่มีข้อมูลด้านคะแนนความรู้สึกของญาติต่อการเปลี่ยนแปลงอาการชัก ที่ 3, 6, 9, 12 เดือนพบว่าร้อยละ 83-100 ให้

คะแนนเทียบกับก่อนรักษาดีขึ้น (ส่วนใหญ่คะแนน 6) ผู้ป่วย 5 ราย มีข้อมูลคะแนนคุณภาพชีวิตเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา พบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยมีคะแนนคุณภาพชีวิตดีขึ้นในช่วง 6 เดือน และ 12 เดือน

ชนิดและปริมาณยากันชักที่ใช้ร่วมกับการใช้ยาสกัดกัญชา พบการปรับยากันชักระหว่างการให้สารสกัดกัญชาในช่วง 12 เดือน ได้แก่ ลดและหยุดยา clobazam (ร้อยละ 53) ลดยา valproate, phenobarbital (ร้อยละ 28, 16) ในช่วง 4 เดือนแรก หยุดยา lacosamide, clonazepam (ร้อยละ 100, 16) ในเดือน 4, 12 เพิ่มขนาดยา perampanel, clobazam (ร้อยละ 33, 16) เดือน 1 และ 9

**ตารางที่ 5** เปรียบเทียบลักษณะผู้ป่วยและผลการรักษาด้วยยาสกัดกัญชา ระหว่างกลุ่มเริ่มขนาดซีบีดีสูงและขนาดซีบีดีต่ำ

รายละเอียด	เริ่มขนาดซีบีดีสูง	เริ่มขนาดซีบีดีต่ำ	p- value
จำนวน, ราย	9	5	
กลุ่มโรคลมชัก (epileptic diagnosis), ราย (%)			
• Lennox-Gastaut syndrome	2 (22)	3 (60)	
• Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)	2 (22)	0 (0)	0.441
• Others*/Unknown	5 (56%)	2 (40%)	
อายุปัจจุบัน, ปี: มัชยฐาน (พิสัย)	8 (2.9-11)	14 (6.9-27)	0.053
ชนิดอาการชัก, ชนิด /ราย : มัชยฐาน (พิสัย)	2 (1-3)	3 (1-4)	0.670
ระยะเวลาที่รักษาโรคลมชักก่อนได้ยาสารสกัดกัญชา, ปี : มัชยฐาน (พิสัย)	3.2 (0-11)	14 (2-26)	0.039**
น้ำหนักตัวเริ่มต้น, กิโลกรัม : มัชยฐาน (พิสัย)	22.2 (11.5-60)	46.1 (30-60.2)	0.019**
ชนิดของยากันชักที่เคยได้รับ, ชนิด : มัชยฐาน (พิสัย)	5 (2-10)	3 (0-7)	0.108
ชนิดของยากันชักที่ได้รับปัจจุบัน, ชนิด : มัชยฐาน (พิสัย)	3 (2-5)	4 (3-6)	0.064
ความถี่อาการชักทุกชนิด, ครั้งต่อเดือน : มัชยฐาน (พิสัย)	500 (9-SE)	226 (4-796)	0.257
ขนาดสารซีบีดีที่เริ่มต้น, mkd : มัชยฐาน (พิสัย)	4.17 (3.08-6.15)	0.94 (0.83-1.08)	0.003**
ขนาดสารซีบีดีที่เริ่มต้น, mg/d : มัชยฐาน (พิสัย)	100 (50-220)	50 (35-117)	0.042**
ค่าเฉลี่ยขนาดสารซีบีดีที่ได้รับทั้งหมด, mkd : มัชยฐาน (พิสัย)	6.86 (4.2-11.4)	3.16 (2.7-4.7)	0.006**
ค่าเฉลี่ยขนาดที่เอชซี ที่ได้รับทั้งหมด, mkd : มัชยฐาน (พิสัย)	0.21 (0-0.4)	0.08 (0.03-0.15)	0.205
จำนวนผู้ป่วยที่ชักมากขึ้น, ราย (%)	5 ราย (55.6%)	1 ราย (20%)	0.301
หยุดยาเนื่องจากชักมากขึ้น, ราย (%)	4 (44%)	0 (0%)	0.086
จำนวนผู้ป่วยที่อาการชักทุกชนิดลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50, ราย (%)	4 (44%)	2 (40%)	1.000
จำนวนผู้ป่วยที่อาการชักชนิด convulsive ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50, ราย (%)	4 (44%)	3 (60%)	1.000
ร้อยละความถี่ต่อเดือนของชักทุกชนิดลดลงที่ 12 เดือน : มัชยฐาน (พิสัย) <sup>^</sup>	98 (67-100)	41 (25-67)	0.027**

\*\* p- value < 0.05 = มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ mkd=mg/kg/day, SE= status epilepticus

<sup>^</sup>เฉพาะผู้ป่วยที่ได้ยาถึง 12 เดือน (9 ราย)

**เปรียบเทียบกลุ่มขนาดยาสูงและขนาดยาต่ำ (ตารางที่ 5)**  
แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ เริ่มขนาดยา  $\geq 3$  และ  $< 3$  mg/kg/day ลักษณะที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ น้ำหนักตัว ระยะเวลาการรักษาก่อนได้รับยาสารสกัดกัญชา ( $p = 0.019, 0.039$  ตามลำดับ) ขนาดสารซีบีดีที่เริ่มและเฉลี่ยที่ใช้ในกลุ่มเริ่มขนาดยาสูงกว่าประมาณ 4.44 เท่า ( $p = 0.003$ ) และ 2.3 เท่า ( $p = 0.006$ ) ผลหลังจากการให้ยาสารสกัดกัญชา พบว่ากลุ่มเริ่มขนาดยาสูงมีอัตราการหยุดยาจากภาวะชักมากขึ้นมากกว่า ( $p = 0.086$ ) อัตราตอบสนองของชักลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 ของกลุ่มเริ่มขนาดยาสูง 9 รายเทียบกับกลุ่มเริ่มขนาดยาต่ำ 5 รายเป็นร้อยละ 44 และ 40 ตามลำดับ ( $p = 1.000$ ) พิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือน พบว่าความถี่ต่อเดือนของชักทุกชนิดที่ลดลงในกลุ่มเริ่มขนาดยาสูง 4 ราย ร้อยละ 67-100 (มัชยฐานร้อยละ 98) และ

กลุ่มเริ่มขนาดยาต่ำ 5 รายร้อยละ 25-65 (มัชยฐานร้อยละ 41) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.027$ )

**กลุ่มโรคลมชักเฉพาะ ผู้ป่วย LGS จำนวน 5 ราย (L1, L2, L3, L4, L5 ในตารางที่ 3)** 2 รายหยุดยาตั้งแต่เดือนที่ 1-2 เนื่องจากอาการชักรุนแรงมากขึ้น ที่เหลือ 3 รายได้รับยาต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือน ความถี่ต่อเดือนชักชนิด convulsive ลดลงที่ 12 เดือนร้อยละ 53 ซึ่ง ความถี่ต่อเดือนของชักในช่วง 3 ถึง 9 เดือนจะลดลงไม่มาก อัตราตอบสนองของผู้ป่วย LGS ลดชักชนิด convulsive อย่างน้อยร้อยละ 50 ทั้งกลุ่ม (5 ราย) คิดเป็นร้อยละ 40 **ผู้ป่วย FIRES (F1, F2 ในตารางที่ 3)** ทั้ง 2 รายมีอาการชักชนิดชักต่อเนื่อง 2 เดือนและ 2 สัปดาห์ก่อนให้ยาสารสกัดกัญชา คมชักไม่ได้ด้วยยากันชัก 10 และ 2 ชนิดตามลำดับ ผู้ป่วย F1 แพ้ยารุนแรงชนิด toxic epidermal necrolysis syndrome (TENS) ต้องหยุดยากันชักจนเหลือยา LH



และ clonazepam เท่านั้นและหยุดชักภายใน 2 เดือน โดยใช้ขนาดสูงสุด 700 มิลลิกรัมต่อวัน (31 mg/kg/day) โดยลดขนาดลงในเวลาต่อมาและให้ยา CBD GPO ต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือนในขนาดสารซีบีดีเฉลี่ย 4.05 mg/kg/day โดยมีอาการชักเพิ่มขึ้นเป็นครั้งคราวแต่ไม่ถึงขั้นชักต่อเนื่อง ความถี่ต่อเดือนของชักทุกชนิดที่ลดลง ณ เดือนที่ 3, 6, 9, 12 เท่ากับร้อยละ 100, 100, 99, 100 ตามลำดับ ผู้ป่วย F2 ไม่หยุดชักหลังจากให้ยา LH ขนาดสูงสุด 260 มิลลิกรัมต่อวัน (20 mg/kg/day) และได้หยุดยา LH ในเดือนที่ 2 สรุปอัตราการตอบสนองของผู้ป่วย FIRES เท่ากับร้อยละ 50

**ผลการปรับชนิดยาสารสกัดกัญชา** ในการศึกษามีการเปลี่ยนชนิดยาสารสกัดกัญชา ได้แก่ LH เป็น GPO, GPO21 เป็น GPO27, 25 และ GPO27 เป็น GPO25 จำนวน 10, 5 และ 8 ราย ตามลำดับ จึงได้วิเคราะห์ผลของการเปลี่ยนชนิดยาในด้านผลข้างเคียงและอาการชักในการติดตามครั้งต่อไปหลังจากเปลี่ยนยา พบว่าการปรับยาจาก LH เป็น GPO ปริมาณที่เอชซีทีได้รับเพิ่มขึ้น 0.06-0.61 mg/kg/day พบผลข้างเคียงร้อยละ 70 ชักดีขึ้นร้อยละ 50 ไม่ดีขึ้นหรือแย่ลงร้อยละ 50 แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 80) ปรับลดขนาดยาลง การปรับยาจาก GPO21 เป็น GPO27, 25 ปริมาณที่เอชซีทีที่ได้รับลดลง -0.14 ถึง -0.06 mg/kg/day พบผลข้างเคียงร้อยละ 60 ชักดีขึ้นร้อยละ 40 ชักเท่าเดิมหรือแย่ลงร้อยละ 60 การปรับยาจาก GPO27 เป็น GPO25 ปริมาณที่เอชซีทีเปลี่ยนแปลงเท่ากับ -0.07 ถึง 0.02 mg/kg/day พบผลข้างเคียงร้อยละ 50 ชักดีขึ้นร้อยละ 62 ชักไม่ดีขึ้นหรือแย่ลงร้อยละ 38 ในกลุ่มนี้เนื่องจากข้อจำกัดของยาที่ผลิตไม่เพียงพอ แพทย์มีการปรับลดขนาดยาสารสกัดกัญชาลงและเพิ่มยากันชักตัวอื่นทำให้การประเมินผลของการปรับชนิดยาสารสกัดกัญชาได้ยาก เพราะอาจเป็นผลของยากันชักอื่นที่ได้ปรับด้วย

**ผลข้างเคียงของการใช้ยาสกัดกัญชา (ตารางที่ 6)** ผู้ป่วยทั้ง 14 รายพบผลข้างเคียง (ร้อยละ 100) เป็นร้อยละ 47 ของการติดตามการรักษาทั้งหมด 138 ครั้ง ที่พบบ่อยได้แก่ ง่วงนอน ชัก

มากขึ้น อารมณ์หงุดหงิดและเบื่ออาหารคิดเป็นร้อยละ 64, 43, 42 และ 28 ตามลำดับของผู้ป่วย 14 ราย ผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงที่พบมากที่สุดได้แก่ อาการง่วงนอน อารมณ์หงุดหงิด และ เบื่ออาหาร ร้อยละ 20.3, 19.6 และ 18.8 ตามลำดับของจำนวนครั้งของการติดตาม เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่พบได้แก่ อาการชักมากขึ้น 6 ราย อาการชักรุนแรงจนหยุดยา 4 ราย ต้องนอนโรงพยาบาลเนื่องจากซึมลงและชักมากขึ้น 2 ราย และอาการตับอักเสบ 1 ราย ผลข้างเคียงที่พบบ่อยมักจะเกิดในช่วง 1-3 เดือนแรกและช่วงที่มีการปรับชนิดของยาสารสกัดกัญชาโดยเฉพาะเมื่อเปลี่ยนเป็นยาที่มีสารทีเอชซีสูงขึ้น

**เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง ต้องนอนโรงพยาบาล (L2, F1)** จำนวน 6 ครั้ง L2 มีอาการซึมมาก พฤติกรรมเปลี่ยนหลังจากเริ่มยาในเดือนที่ 1 และ 2 ได้ปรับลดยา clobazam และ valproate อาการดีขึ้น F1 นอนโรงพยาบาลเนื่องจากปัญหาด้านการติดเชื้อทางเดินหายใจในเดือนที่ 9 มีอาการชักเพิ่มขึ้นหลังจากลดยาสารสกัดกัญชาลงในเดือนที่ 10, 11, 13 **ภาวะตับอักเสบ (L5)** ผู้ป่วยเคยมีประวัติระดับ SGPT = 485 หนึ่งปีก่อนแต่ค่าเอนไซม์ตับขณะได้รับยาสารสกัดกัญชาในเดือนแรกปกติ ยกเว้นชักที่ให้ร่วมกับยาสารสกัดกัญชา ได้แก่ phenobarbital, levetiracetam, lamotrigine, pregabalin และ rufinamide เอนไซม์ตับเริ่มสูงขึ้นในเดือนที่ 2 (SGPT=117) และมีอาการชักเพิ่มขึ้นจึงได้หยุดยาสารสกัดกัญชา หลังจากนั้นค่าเอนไซม์ตับปกติ **อาการชักเพิ่มขึ้น 6 ราย (L3, D4, D5, D7, L4, L5)** หยุดยาสารสกัดกัญชา 4 ราย (D5, D7, L4, L5) L3 และ D4 มีอาการชักเพิ่มขึ้นหลังจากเพิ่มขนาดยาสารสกัดกัญชา ในช่วงเดือนที่ 2 และ 3 ตามลำดับ จึงได้รับการลดขนาดยาลง แล้วค่อยเพิ่มขนาดขึ้นซ้ำจนอาการชักดีขึ้น และได้ยาต่อเนื่องมากกว่า 12 เดือน D5, D7, L4, L5 อาการชักเพิ่มขึ้นหลังจากได้ยาสารสกัดกัญชาในช่วง 1-3 เดือนและหยุดยาทั้ง 4 ราย (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 6** ผลข้างเคียงของผู้ป่วยที่ได้รับยาสารสกัดกัญชา 14 ราย

รายละเอียด	จำนวนครั้ง การติดตาม (visit)*	%	จำนวน ผู้ป่วย (ราย)	%	พบผลข้างเคียง เดือนที่
<b>จำนวนทั้งหมด</b>	138	100	14	100	
<b>ผลข้างเคียง</b>	65	47%	14	100	1-12
ง่วงนอน	28	20.3%	9	64%	1-8
อารมณ์หงุดหงิด	27	19.6%	6	42%	1-12
ชักมากขึ้น	7	5.1%	6	43%	1-5
เบื่ออาหาร	26	18.8%	4	28%	3-12
สับสน	6	4.3%	3	21%	8-12
นอนไม่หลับ	5	3.6%	3	21%	1-7

ตารางที่ 6 ผลข้างเคียงผู้ป่วยที่ได้รับยาสารสกัดกัญชา 14 ราย (ต่อ)

รายละเอียด	จำนวนครั้ง การติดตาม (visit)*	%	จำนวน ผู้ป่วย (ราย)	%	พบผลข้างเคียง เดือนที่
เพื่อย	2	1.4%	2	14%	1,7
ตัวอักษ	1	0.7%	1	7%	1-2
ต้องนอนโรงพยาบาลจากผลข้างเคียง	6	4.3%	2	14%	1,2,9,10,11
ต้องหยุดยาสารสกัดกัญชาจากผลข้างเคียง			4	28%	1-3
ต้องลดยาสารสกัดกัญชาจากผลข้างเคียง	9	6.5%	6	43%	2,3,7,8,9
ต้องปรับยากันชักจากผลข้างเคียง	7	5.1%	5	35%	1,2,4,7,8

\*นับจำนวน visit ถึง 12 เดือนหลังได้รับยาสารสกัดกัญชา

## วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นรายงานแรกในประเทศไทยของการใช้กัญชาทางการแพทย์ในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากในเด็ก โดยกุมารแพทย์ประสาทวิทยาแบบ special access scheme ด้วยกัญชาทางการแพทย์ที่ถูกกฎหมายจาก ออย.และองค์กรเภสัชกรรม โดยอัตราส่วน CBD: THC  $\geq$  20: 1 ผู้ป่วยทุกรายเป็นโรคลมชักรักษายากมากในเด็กซึ่งผ่านการรักษากันชักจำนวนหลายชนิดและบางรายผ่านการรักษาด้วยการผ่าตัดและ/หรืออาหารคีโตนมาแล้วแต่ไม่ได้ผล ความซับซ้อนและความยากต่อการรักษาของอาการชักใกล้เคียงกับการศึกษาการใช้ยาสกัดกัญชาในการรักษาโรคลมชักรักษายากอื่นๆ<sup>6</sup> ประเมินประสิทธิผลผู้ป่วย 14 รายที่ได้รับยาสารสกัดกัญชาโดยวิเคราะห์อัตราการตอบสนองที่ลดชักอย่างน้อยร้อยละ 50 (50% responder rate) และร้อยละความถี่ต่อเดือนของชักที่ลดลง (% median monthly seizure reduction rate) โดยเปรียบเทียบทุก 3 เดือนจนถึง 12 เดือน เปรียบเทียบการเริ่มขนาดสูงกับขนาดต่ำ เทียบกับกลุ่มเฉพาะ LGS<sup>12</sup> และ FRES<sup>13</sup> กับการศึกษาอื่น

Szafarski<sup>14</sup> ศึกษาชาน้ำมันกัญชาในขนาดมาตรฐาน 25 mg/kg/day ในโรคลมชักรักษายากในเด็ก 138 รายที่ได้รับยาต่อเนื่อง 96 สัปดาห์ อัตราตอบสนองของชักชนิด convulsive ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50, 75 และ 100 เท่ากับร้อยละ 52, 31 และ 11 ตามลำดับ ที่ 12 สัปดาห์และตอบสนองในอัตราใกล้เคียงกันตลอด 96 สัปดาห์ และร้อยละความถี่ต่อเดือนของชักชนิด convulsive และชักทุกชนิดลดลงที่ 12 สัปดาห์เท่ากับร้อยละ 51 และ 48 ตามลำดับ เปรียบเทียบกับการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือนจำนวน 9 รายพบอัตราการตอบสนองของชักชนิด convulsive ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50, 75 และ 100 เท่ากับร้อยละ 61, 33 และ 18 ตามลำดับและร้อยละความถี่ต่อเดือนของชักชนิด convulsive และชักทุกชนิดที่ลดลงเท่ากับร้อยละ 57.5 และ 67 ตามลำดับ โดยใช้สารชาน้ำมันกัญชา 5.6 mg/kg/day (พิสัย 2.7-11.4) พบว่าการศึกษานี้มีอัตราการตอบสนองของการลดชักต่อยาสารสกัดกัญชามากกว่าแต่ใช้ขนาดสารชาน้ำมันกัญชาที่ต่ำกว่า Szafarski

ซึ่งสอดคล้องกับในการศึกษา meta-analysis ของ Pamplona<sup>7</sup> ซึ่งวิเคราะห์การใช้ยาชาน้ำมันกัญชาเทียบกับชาน้ำมันกัญชาในการรักษาโรคลมชักรักษายากในเด็ก พบว่าอัตราการตอบสนองของการลดชักอย่างน้อยร้อยละ 50 ต่อยาชาน้ำมันกัญชาเทียบกับยาชาน้ำมันกัญชาเท่ากับร้อยละ 42 และ 37 ตามลำดับ (p = 0.52) แต่กลุ่มชาน้ำมันกัญชาขนาดเฉลี่ยที่ต่ำกว่ากลุ่มชาน้ำมันกัญชาเท่ากับ 6 และ 25.3 mg/kg/day ตามลำดับ

ตามแนวทางการใช้สารสกัดกัญชาทางการแพทย์ชนิดชาน้ำมันสูงสำหรับโรคลมชักรักษายากในเด็กสำหรับกุมารแพทย์ประสาทวิทยา<sup>10</sup> แนะนำขนาดเริ่มต้น 1-3 mg/kg/day แบ่งทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 1 เดือน ปรับขนาดกัญชาน้ำมันชาน้ำมันกัญชา 1-5 mg/kg/day ทุก 1-2 สัปดาห์จนสามารถคุมชักได้และไม่มีผลข้างเคียง ปริมาณสูงสุด 20-25 mg/kg/day โดยไม่เกินขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวันและจำกัดปริมาณที่เอชซีไม่เกิน 0.5 mg/kg/day ไม่ควรปรับยากันชักตัวอื่นๆ ในช่วง 3 เดือนแรก ซึ่งแตกต่างจากยาชาน้ำมันกัญชา<sup>15</sup> ซึ่งแนะนำให้เริ่มยา 2.5 mg/kg/day แล้วเพิ่มขนาดทุก 1 สัปดาห์จนกระทั่ง 10 mg/kg/day และขนาดสูงสุด 20 mg/kg/day ผู้วิจัยได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้ออกเป็น 2 กลุ่มโดยใช้ขนาดสารชาน้ำมันกัญชาที่เริ่มต้นมากกว่าหรืออย่างน้อยกว่า 3 mg/kg/day เป็นกลุ่มเริ่มขนาดยาสูงและขนาดยาต่ำ (ค่ามัธยฐาน 4.17 และ 0.94 mg/kg/day ตามลำดับ) พบแนวโน้มของกลุ่มที่เริ่มขนาดยาสูงมีอัตราการชักเพิ่มขึ้นและหยุดยาในช่วง 3 เดือนแรกมากกว่ากลุ่มที่เริ่มขนาดยาต่ำ (p = 0.086) เป็นข้อสังเกตว่าผู้ป่วยที่เริ่มยาสารสกัดกัญชาในขนาดที่สูงในช่วงแรกมีแนวโน้มที่จะมีผลข้างเคียงมากกว่า หยุดยาจากชักมากขึ้น จำนวนมากกว่า สอดคล้องกับรายงานในการศึกษาของ Szafarski<sup>14</sup> พบว่าอัตราการชักเพิ่มขึ้นเมื่อได้ยาชาน้ำมันกัญชาสูงเช่น 10 และ 20 และ 30 mg/kg/day เท่ากับร้อยละ 7, 10 และ 20 ตามลำดับ จากผลดังกล่าวผู้วิจัยมีความเห็นว่าควรเริ่มขนาดยาต่ำก่อนเพื่อลดผลข้างเคียงและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในช่วง 1-3 เดือนแรก อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่องซึ่งอยู่ในภาวะโคม่าซึ่งถือเป็นภาวะฉุกเฉินจำเป็นต้องให้ยาขนาดสูงอย่างรวดเร็วเพื่อให้ผู้ป่วยหยุด

ชักเร็วที่สุด เช่น ผู้ป่วย F1 และ F2 ในการศึกษาซึ่งเริ่มขนาดของสารซีบีดีที่ 5 และ 6.15 mg/kg/day ตามลำดับพบว่าสามารถหยุดชักได้ 1 ใน 2 ราย ผู้วิจัยมีความเห็นว่าในกรณีชักต่อเนื่องการเริ่มยาสารสกัดกัญชาที่เหมาะสมจะต้องเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็ว และสามารถให้ยาขนาดสูงได้มากกว่าที่แนะนำไว้สำหรับในการศึกษานี้ ขนาดสูงสุดได้ถึง 30.4 mg/kg/day (ผู้ป่วย F1)

เปรียบเทียบกับกลุ่มที่เริ่มขนาดยาสูง 4 รายกับกลุ่มเริ่มขนาดยาต่ำ 5 รายที่ได้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือน (6.86 และ 3.16 mg/kg/day ตามลำดับ) พบว่ากลุ่มเริ่มขนาดยาสูง มีอัตราการชักต่อเนื่องมากกว่ากลุ่มขนาดยาต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.027$ ) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาในขนาดสูงกว่าอาจมีผลทำให้ชักลดลงได้มากกว่า ดังรายงานในการศึกษาของ Huntsman<sup>16</sup> เกี่ยวกับการใช้ยาซีบีดีสูงที่มีอัตราส่วน CBD:THC เท่ากับ 20:1 ในผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากในเด็ก 7 ราย พบว่าขนาดสารซีบีดีที่ 5-6 mg/kg/day ผู้ป่วย 4 ใน 7 ราย (ร้อยละ 57) ตอบสนองโดยลดชักมากกว่าร้อยละ 50 และเมื่อเพิ่มขนาดสารซีบีดี 10-12 mg/kg/day มีผู้ป่วยตอบสนองจำนวน 5 ใน 7 ราย (ร้อยละ 71) นอกจากนี้พบผู้ป่วยหยุดชักถึง 3 ใน 7 ราย (ร้อยละ 42) ที่ระดับค่าสารซีบีดีในเลือด 54.8-78.9 ng/mL และระดับที่เอชซีในเลือดน้อยกว่า 4 ng/mL และเมื่อเทียบค่าระดับสารซีบีดีในเลือดของผู้ป่วยที่ตอบสนองในการศึกษาของ Huntsman มีค่าต่ำกว่าระดับสารซีบีดีในเลือดของผู้ป่วยในการศึกษาของยาซีบีดีบริสุทธิ์<sup>17</sup> เป็นข้อสังเกตที่น่าสนใจในการศึกษาของ Huntsman ว่าการใช้ขนาดซีบีดีที่สูงพอโดยที่ระดับสารที่เอชซีอยู่ในระดับต่ำที่ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงทางจิตประสาทอาจทำให้ชักตอบสนองต่อยาซีบีดีสูงมากกว่าซีบีดีบริสุทธิ์ อย่างไรก็ตาม รายงานผลการรักษาของ Huntsman เป็นรายงานเบื้องต้นที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อย คงต้องติดตามผลการรักษาในระยะต่อไป

**กลุ่มโรคลมชัก LGS** เป็นโรคลมชักรักษายากในเด็กที่มีลักษณะชักหลายรูปแบบ เปรียบเทียบการศึกษาของ Thiel<sup>12</sup> ที่ใช้ยาซีบีดีบริสุทธิ์ในผู้ป่วย LGS 48 สัปดาห์โดยใช้ขนาดยา 23 mg/kg/day พบว่าอัตราตอบสนองลดชักชนิด drop seizure ร้อยละ 48-54 ความถี่ต่อเดือนของชักชนิด drop seizure ที่ลดลง ร้อยละ 48-60 และชักทุกชนิดร้อยละ 48-57 ซึ่งความถี่ของชักลดลงทั้งหมด 48 สัปดาห์ ในการศึกษาที่อัตราตอบสนองลดชักชนิด convulsive เท่ากับร้อยละ 40 ความถี่ต่อเดือนของชักชนิด convulsive ที่ลดลงที่ 12 เดือนเท่ากับร้อยละ 53 ซึ่งในช่วง 9 เดือนแรก ความถี่ของชักลดลงไม่มากอาจเป็นผลของการปรับขนาดยาช้าแต่ชักค่อยๆ ดีขึ้นในช่วงเดือนที่ 12 โดยใช้ขนาดสารซีบีดีเฉลี่ย 3.6 mg/kg/day สรุป LGS ในศึกษานี้มีอัตราตอบสนองต่อยาและความถี่ต่อเดือนของชักที่ลดลงใกล้เคียงกับ Thiel<sup>12</sup> แต่ลดลงช้ากว่าในช่วงแรกโดยใช้สารซีบีดีขนาดที่ต่ำกว่าประมาณ 6.3 เท่า **FIRES** เป็นกลุ่มโรคลมชักที่รุนแรงพบไม่บ่อยมักพบในเด็กที่แข็งแรงดีมาก่อน ชักรุนแรงและต่อเนื่อง เกิดขึ้นหลังจากมีไข้ และดีต่ออย่างชักเกือบทุกชนิด สาเหตุยังไม่ทราบ สมมติฐานของโรคน่าจะเกี่ยวข้องกับความภูมิคุ้มกันผิดปกติ จึงมัก

จะมีการใช้ยา intravenous immunoglobulin (IVIG) สเตียรอยด์ plasmapheresis เป็นต้น ร่วมกับการให้ยากันชักแต่ผลการรักษา ก็ยังไม่ดีนัก แนวทางการรักษาในปัจจุบันยังไม่ชัดเจน ส่วนใหญ่เป็นรายงานผู้ป่วย เช่น Gofshsteyn<sup>13</sup> พบผู้ป่วย FIRES 6 ใน 7 ราย อาการดีขึ้นหลังจากใช้ยาซีบีดีบริสุทธิ์ เมื่อเทียบผู้ป่วย FIRES 2 ราย ในศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย 1 ใน 2 รายอาการชักดีขึ้น ผู้ป่วย F1 ตอบสนองโดยได้ยาซีบีดี (LH) ในช่วง 2 เดือนแรกและต่อมาเปลี่ยนยาเป็นชนิดซีบีดีสูง (CBD GPO) พบว่าอัตราการลดชักอยู่ที่ร้อยละ 99-100 ในช่วง 12 เดือน แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาสารสกัดกัญชาน่าจะเป็นทางเลือกในการรักษาโรคลมชักกลุ่ม FIRES เช่นกัน

**ความปลอดภัยและผลข้างเคียง** เมื่อเทียบผลข้างเคียงของยาซีบีดีบริสุทธิ์ในผู้ป่วยโรคลมชักรักษายาก ในการศึกษาของ Szafarski<sup>14</sup> พบผลข้างเคียงทั้งหมดร้อยละ 88 ที่พบบ่อยที่สุดคือภาวะท้องเสีย และง่วงนอนคิดเป็นร้อยละ 29, 22 ตามลำดับ ผลข้างเคียงที่รุนแรง ร้อยละ 25.7 ส่วนใหญ่คือภาวะชักต่อเนื่องหรืออาการชักมากขึ้น และมีผลข้างเคียงจนต้องหยุดยาร้อยละ 5.1 พบภาวะตับอักเสบร้อยละ 5 และรายงานของ Tzadok<sup>18</sup>, Hausman-Kedem<sup>19</sup> และ McCoy<sup>20</sup> ซึ่งใช้ยาซีบีดีสูงอัตราส่วน CBD:THC 20:1, 20:1 และ 50:1 ในการรักษาโรคลมชักรักษายากในเด็ก<sup>18,19</sup> และ Dravet syndrome<sup>20</sup> พบผลข้างเคียงทั้งหมดร้อยละ 46, 46 และ 95 ตามลำดับ ที่พบบ่อยคือ ง่วงนอน (ร้อยละ 22-89) เบื่ออาหาร (ร้อยละ 7-52) เดินเซ (ร้อยละ 42) ท้องเสีย (ร้อยละ 31) และชักมากขึ้น (ร้อยละ 18-21) Hausman-Kedem<sup>19</sup> พบผลข้างเคียงที่รุนแรงร้อยละ 5 ได้แก่ ภาวะตับอักเสบ ชักมากขึ้น ถ่ายเหลว น้ำหนักลดลงและภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ต้องหยุดยาร้อยละ 4 McCoy<sup>20</sup> พบภาวะตับอักเสบและภาวะเกร็ดเลือดต่ำร้อยละ 42 และส่วนใหญ่มีการให้ยาร่วมกับ valproate และทุกรายเป็นภาวะที่เกิดชั่วคราวในการศึกษานี้พบว่าอัตราการเกิดผลข้างเคียงสูงกว่าการศึกษาข้างต้นอาจเป็นจากจำนวนผู้ป่วยที่น้อยกว่า พบว่ามีอารมณ์หงุดหงิดมากกว่าแต่ไม่พบภาวะท้องเสียเลย ภาวะตับอักเสบไม่ได้ให้ร่วมกับยา valproate และหลังหยุดยาสารสกัดกัญชาแล้วภาวะตับอักเสบดีขึ้น ผลข้างเคียงมักพบบ่อยในช่วงแรกที่เริ่มใช้ยาและค่อยๆ ลดลงในเวลาต่อมาซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาอื่นๆ ทั้งยาซีบีดีบริสุทธิ์และซีบีดีสูง<sup>6</sup> ในศึกษานี้พบผลข้างเคียงบ่อยขึ้นในช่วงที่มีการเปลี่ยนชนิดของยาสารสกัดกัญชาจากชนิดที่มีสารที่เอชซีต่ำไปเป็นที่เอชซีสูงซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องตระหนักสำหรับการใช้ยาซีบีดีสูงในประเทศไทยซึ่งอาจมีปริมาณสารที่เอชซีไม่เท่ากันในแต่ละการผลิต อาการชักเพิ่มขึ้นหลังจากการใช้ยาสารสกัดกัญชาในการรักษาโรคลมชัก เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย เนื่องจากปัจจุบันกลไกการออกฤทธิ์ในการต้านชักและการกระตุ้นชักของสารซีบีดีซึ่งไม่ผ่าน CB1 receptor ยังไม่ชัดเจน แต่มีคำอธิบายของสารที่เอชซี ซึ่งมีกลไกการจับกับ CB1 receptor บางส่วนอาจจะมีผลต่อการเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทในสมองทำให้เกิดภาวะชักเพิ่มขึ้นได้ (proconvulsant)<sup>21</sup> อย่างไรก็ตามอาการชักเพิ่มขึ้นมีรายงานทั้ง

ในการศึกษาของสารซีบีดีบริสุทธิ์ เช่นของ Szafarski<sup>14</sup> และสารซีบีดีสูง เช่นของ Tzadok<sup>18</sup> พบว่าอาการชักเพิ่มขึ้นได้ คิดเป็นร้อยละ 16.8 และ 18 ตามลำดับ<sup>14,18</sup> และเมื่อใช้ขนาดยาสูงกว่าจะมีแนวโน้มพบมากขึ้นดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ในการศึกษาที่พบผู้ป่วยที่ชักเพิ่มขึ้น 6 ใน 14 รายคิดเป็นร้อยละ 43 ซึ่งเป็นอัตราที่สูงกว่าการศึกษาอื่นๆอาจเป็นจากจำนวนผู้ป่วยน้อยเมื่อเทียบกับการศึกษาข้างต้น จากการศึกษาวิเคราะห์ปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้องกับกลุ่มที่เริ่มยาซีบีดีขนาดสูงซึ่งมีอัตราชักมากขึ้นมากกว่าขนาดต่ำ (5 และ 1 ราย ตามลำดับ,  $p = 0.301$ ) ได้แก่ เริ่มยาสารสกัดกัญชาในขนาดสูงกว่า ( $p = 0.003$ ) รักษาชุกมานานน้อยกว่า ( $p = 0.039$ ) หรือน้ำหนักตัวน้อยกว่า ( $p = 0.019$ ) เป็นข้อสังเกตที่ควรตระหนักในผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังข้างต้นในการใช้ยาสารสกัดกัญชา นอกจากนี้พบผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการชักเพิ่มขึ้นหลังจากได้ยาสารสกัดกัญชาแต่ไม่ได้หยุดยาซึ่งมักเป็นช่วงแรกและต่อมาสามารถปรับยาสารสกัดกัญชาเพิ่มจนคุมอาการชักได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่พบผู้ป่วยที่ชักมากขึ้นบางรายไม่หยุดยา เช่น Tzadok<sup>18</sup> รายงานผู้ป่วยที่มีอาการชักเพิ่มขึ้น 13 รายแต่มีการหยุดยาจากผลข้างเคียงเพียง 5 รายหรือ Szafarski<sup>14</sup> รายงานอัตราการชักเพิ่มเท่ากับร้อยละ 16.8 แต่อัตราการหยุดยาสารสกัดกัญชาเนื่องจากผลข้างเคียงเท่ากับร้อยละ 5 เป็นต้น ข้อสังเกตนี้อาจใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการชักมากขึ้นที่ไม่รุนแรง โดยการลดขนาดยาในช่วงแรกโดยยังไม่ต้องหยุดยาและสามารถเพิ่มขนาดยาสารสกัดกัญชาในเวลาต่อมาทำให้อาการชักดีขึ้นในที่สุด

ยากันชักในการศึกษาที่มีการปรับยาบ่อยที่สุด คือ clobazam โดยมีการลดและหยุดยาคิดเป็นร้อยละ 50 ตัวอย่างพบผู้ป่วยที่ได้รับยา clobazam ง่วงนอนมากขึ้นหลังจากได้ยาสารสกัดกัญชาในช่วง 2 เดือนแรกแพทย์ลดขนาดของยา clobazam โดยไม่ปรับลดยาสารสกัดกัญชาผู้ป่วยอาการดีขึ้นและสามารถปรับยาสารสกัดกัญชาเพิ่มขึ้นจนคุมอาการชักได้ดีขึ้นในเวลาต่อมา ซึ่งน่าจะอธิบายจากสารซีบีดีสามารถยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP2C19) ทำให้เพิ่มระดับของเมตาโบไลต์ของ clobazam<sup>22</sup> และ clobazam ยัง

สามารถเพิ่มระดับของเมตาโบไลต์ของสารซีบีดีนั้นคือ 7-hydroxy-CBD<sup>23</sup> ด้วยทำให้อาการง่วงนอนมากขึ้นได้เมื่อให้ยาพร้อมกัน จึงเป็นข้อแนะนำในการเฝ้าระวังผู้ป่วยที่ได้รับยาสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีร่วมกับ clobazam

### ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษาเป็นแบบย้อนหลัง จำนวนผู้ป่วยน้อย ยาสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงมาตรฐานมีหลายสัดส่วนของซีบีดีต่อทีเอชซี และผลิตภัณฑ์ไม่เพียงพอต่อการเฝ้าระวังต่อเนื่องทำให้การประเมินผลระยะยาวไม่ชัดเจน

## สรุป

ยาสารสกัดกัญชาที่มีสารซีบีดีสูงสามารถรักษาโรคลมชักรักษายากในเด็กได้และสามารถให้ต่อเนื่องโดยสามารถคุมชักได้ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ แต่ใช้ขนาดสารซีบีดีต่ำกว่ายาซีบีดีบริสุทธิ์ผลข้างเคียงของยาพบบ่อยในทุกราย แต่ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง ควรเริ่มต้นด้วยขนาดยาต่ำก่อน เพิ่มยาช้าๆ และเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่รุนแรงโดยเฉพาะใน 3 เดือนแรกและเมื่อเปลี่ยนสัดส่วนของ CBD: THC การประเมินประสิทธิผลของยาควรใช้เวลา 6-12 เดือน โดยเพิ่มขนาดของยาสูงสุดที่ลดชักได้อย่างน้อยร้อยละ 50 เทียบกับก่อนรักษาและมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ทนกรวิจัย จากสถาบันประสาทวิทยา ยาสารสกัดกัญชาสมุนไพร Love hemp สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และ ยาสารสกัดกัญชา CBD GPO จากองค์การเภสัชกรรม คุณพิมพ์ชนก พุ่มขาว นักวิชาการสถิติชำนาญการ ศูนย์วิจัยสถาบันประสาทวิทยาที่ช่วยเหลือในการวิเคราะห์สถิติผู้ป่วยและญาติทุกรายที่อนุญาตให้ใช้ข้อมูล บุคลากรทุกท่านของสถาบันประสาทวิทยาและสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ที่ช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลและประสานงานต่างๆ ของงานวิจัยนี้

## References

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–77.
2. Perrucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res* 2017;7:61-76.
3. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376:2011-20.
4. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *New Engl J Med* 2018; 378: 1888–97.
5. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085–96.
6. Silvestro S, Mammanna S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecule* 2019;24:1459.
7. Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Front Neurol* 2018; 9:759.

8. The Narcotics Act (No. 7) B.E. 2562. [Internet]. 2020 [cited 2019 Mar 12]. Available from: [http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2562/A/019/T\\_0001.PDF](http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2562/A/019/T_0001.PDF)
9. Narcotics Control Division Food and Drug Administration, Ministry of Public Health (2019). Guidelines for applying for permission in selling narcotics in category 5, only marijuana for treatment in the case of modern medicine. Through the approval of the Narcotics Control Committee, 404-8th (2019), 19 July 2019.
10. Child Neurology Association (Thailand). Recommendation for using CBD-enriched medical cannabis in pediatric drug resistant epilepsy. In: Department of Medical Services, Ministry of Public Health (3rd revision): Guidance on Cannabis for Medical Use, Cucumber (Thailand) LTD.; 2020.
11. Ronen GM, Streiner DL, Rosenbaum P. Health-related quality of life in children with epilepsy: development and validation of self-report and parent proxy measures. *Epilepsia* 2003; 44:598-612.
12. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia* 2019;60:419-28.
13. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, Bluvstein J, Charuta J, Ciliberto MA, et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *Child Neurol* 2017; 32:35-40.
14. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia* 2018;59: 1540-48.
15. Cannabidiol oral solution (Epidiolex®) [Internet]. Carlsbad (CA): Greenwich Biosciences, Inc.; 2018 [cited 2018 Aug 10]. Package insert. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210365lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf)
16. Huntsman RJ, Tang-Wai R, Alcorn J, Vuong S, Acton B, Corley S, et al. Dosage related efficacy and tolerability of cannabidiol in children with treatment-resistant epileptic encephalopathy: preliminary results of the CARE-E study. *Front Neurol* 2019;10:716.
17. Tremblay B, Sherman M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Proceedings of: marijuana '90 international conference on cannabis and cannabinoids; 1990 July 8-11; Kolymari, Crete. International Association for Cannabinoid Medicines; 1990.
18. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure* 2016; 35: 41-4.
19. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents - An observational, longitudinal study. *Brain Dev* 2018;40: 544-51.
20. McCoy B, Wang L, Zak M, Al-Mehmadi S, Kabir N, Alhadid K, et al. A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5: 1077-88.
21. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012; 2: 241-54.
22. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017; 58:1586-92.
23. Sommerville K, Crockett J, Blakey GE, Morrison G. Bidirectional drug-drug interaction with co-administration of cannabidiol and clobazam in a phase 1 healthy volunteer trial. *American Epilepsy Society Abstracts Database (Abst. 1.433)*. Available from: [https://www.aesnet.org/meetings\\_events/annual\\_meeting\\_abstracts/view/381188](https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/381188) Accessed May 7, 2018.